

DS
19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication : 2.155.856
(A utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction.)
21 N° d'enregistrement national : 71.36497
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

13 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

22 Date de dépôt..... 11 octobre 1971, à 16 h 7 mn.
41 Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 21 du 25-5-1973.

51 Classification internationale (Int. Cl.).. A 61 k 27/00//C 07 d 31/00.

71 Déposant : Société anonyme dite : LABORATOIRES LEURQUIN, résidant en France.

Titulaire : *Idem* 71
74 Mandataire : Cabinet Malémont, 103, rue de Miromesnil, Paris (8).

54 Nouveaux dérivés N,N'-bisubstitués de l'urée, leur procédé de préparation et leur application
en thérapeutique.

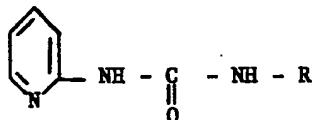
72 Invention de :

33 32 31 Priorité conventionnelle :

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés N,N'-bisubstitués de l'urée, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

Les nouveaux dérivés selon l'invention répondent à la formule :

5

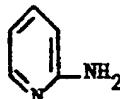


(I)

dans laquelle R représente :

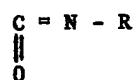
- 10 - un groupe alkyle comprenant de 1 à 5 atomes de carbone ;
- un groupe cycloalkyle comprenant 5 ou 6 atomes de carbone ;
- un noyau phényle non substitué ou substitué par au moins un des radicaux suivants : halogène, nitro ; ou
- un noyau naphtyle.

15 Le procédé selon l'invention consiste à faire réagir sur l'amino-2 pyridine de formule :



(II)

20 un isocyanate de formule :



(III)

dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I).

25 Les préparations suivantes sont données à titre d'exemples pour illustrer l'invention.

Exemple 1 : N-pyrid-2-yl N'-méthyl urée.

N° de code : LP 2003

30 On dissout 9,4 g (0,1 M) d'amino-2 pyridine et 5,7 g (0,1 M) d'isocyanate de méthyle dans 50 ml de toluène et on chauffe, à l'autoclave, à 60°C, sous agitation permanente, pendant 48 heures.

La solution est ensuite évaporée sous vide, puis lavée à l'éther de pétrole plusieurs fois et à l'eau distillée sur verre fritté.

35 La recristallisation se fait dans le mélange acétone-éther de pétrole, en employant aussi peu d'acétone que possible.

Formule brute : C₇H₉N₃O

Masse molaire : 151 g

Point de fusion : 151°C

40 Insoluble dans l'éther de pétrole, soluble à chaud dans l'eau et à froid dans l'alcool éthylique, l'acétone et l'éther.

Exemple 2 : N-pyrid-2-yl N'-propyl urée.

N° de code : LP 2002

On dissout 4,7 g (0,05 M) d'amino-2 pyridine et 4,25 g (0,05 M) d'isocyanate de propyle dans 50 ml de toluène et on chauffe à reflux pendant 48 heures, en entretenant une douce ébullition.

Après le reflux, la solution est évaporée sous vide et le résidu obtenu est lavé plusieurs fois à l'éther de pétrole sur verre fritté, puis lavé à l'eau.

Le produit attendu est recristallisé dans un mélange acétone-eau. La première solubilisation dans l'acétone est suivie d'une filtration de la solution pour éliminer les impuretés non solubles ; l'addition d'une faible quantité d'eau provoque la recristallisation.

Formule brute : $C_9H_{13}N_3O$

Masse molaire : 179 g

15 Point de fusion : 95,4°C

Insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther, l'alcool éthylique et l'acétone.

Exemple 3 : N-pyrid-2-yl N'-butyl urée

N° de code : LP 2001

20 On dissout 9,4 g (0,1 M) d'amino-2 pyridine et 9,9 g (0,1 M) d'isocyanate de butyle dans 100 ml de toluène et on chauffe à reflux pendant 12 heures en entretenant une douce ébullition.

Après ce reflux, la solution est évaporée sous vide et le résidu obtenu est lavé plusieurs fois à l'éther de pétrole sur verre fritté.

25 Le produit attendu est ensuite recristallisé dans un mélange acétone-eau, la solution acétonique étant filtrée puis additionnée d'eau distillée qui facilite la cristallisation.

Formule brute : $C_{10}H_{15}N_3O$

Masse molaire : 193 g

30 Point de fusion : 87°C

Insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et l'alcool éthylique.

Exemple 4 : N-pyrid-2-yl N'-cyclohexyl urée.

N° de code : LP 2100

On dissout 9,4 g (0,1 M) d'amino-2 pyridine et 12,5 g (0,1 M) d'isocyanate de cyclohexyle dans 50 ml de toluène et on chauffe à reflux pendant 72 heures.

La solution est ensuite évaporée sous vide jusqu'à ce qu'il y ait prise en masse des produits formés. Le résidu est alors lavé à l'éther de pétrole, plusieurs fois, puis à l'eau, plusieurs fois également.

40 Une première purification se fait par cristallisation dans un mélange

acétone-eau avec filtration de la solution acétonique avant reprécipitation par l'eau distillée. Une seconde purification par cristallisation est ensuite effectuée à l'aide d'alcool éthylique.

5 L'utilisation de ces deux solvants différents permet de pratiquer deux cristallisations seulement ce qui paraît suffisant pour obtenir un produit pur.

Formule brute : $C_{12}H_{17}N_3O$

Masse molaire : 219 g

Point de fusion : 127°C

Insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther, l'alcool éthylique et l'acé-

10 tone.

Exemple 5 : N-pyrid-2-yl N'-phényl urée.

N° de code : LP 2200

On dissout 4,7 g (0,05 M) d'amino-2 pyridine et 6 g (0,05 M) d'isocyanate de phényle dans 50 ml de toluène et on chauffe à reflux 1 heure environ.

15 La solution est ensuite évaporée sous vide en insistant pour faire dégager l'excès d'isocyanate. Le produit obtenu est pâteux et le lavage à l'éther de pétrole doit être prolongé car le mélange obtenu est de manipulation difficile.

Le produit est ensuite lavé plusieurs fois à l'eau sur verre fritté.

20 La mélange de solvants qui s'est montré être le plus satisfaisant pour la recristallisation est le mélange alcool éthylique-eau. Dans un premier temps, on solubilise le produit dans l'alcool et filtre la solution obtenue puis, dans un deuxième temps, on recristallise par addition d'eau distillée. On répète cette opération au moins trois fois.

25 Formule brute : $C_{12}H_{11}N_3O$

Masse molaire : 213 g

Point de fusion: 190°C

Insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool éthylique, l'éther et l'acé-
tone.

30 Exemple 6 : N-pyrid-2-yl N'-(chloro-3') phényl urée

N° de code : LP 2201

On dissout 4,7 g (0,05 M) d'amino-2 pyridine et 7,65 g (0,05 M) d'isocyanate de chloro-3 phényle dans environ 50 ml de toluène et on chauffe à reflux pendant 48 heures.

35 La solution est ensuite évaporée sous vide en insistant pour bien éliminer, avec le solvant, l'excès d'isocyanate.

Le résidu obtenu est lavé plusieurs fois à l'éther de pétrole sur verre fritté, puis à l'eau.

La meilleure recristallisation du produit est obtenue dans l'alcool éthylique. Une première dissolution à chaud dans l'alcool, suivie d'une filtration,

permet d'éliminer les impuretés éventuelles. La recristallisation s'obtient par addition d'eau distillée.

Une série de trois cristallisations permet d'atteindre un degré de pureté satisfaisant.

5 Formule brute : $C_{12}H_{10}ClN_3O$

Masse molaire : 247,5 g

Point de fusion : 165°C

Insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther, l'alcool et l'acétone.

Exemple 7 : N-pyrid-2-yl N'-(chloro-4') phényl urée.

10 N° de code : LP 2203

On dissout 4,7 g (0,05 M) d'amino-2 pyridine et 7,67 g (0,05 M) d'isocyante de chloro-4 phényle et l'on chauffe à reflux, pendant 72 heures, en entretenant une douce ébullition.

La solution est ensuite évaporée sous vide et le résidu obtenu est lavé 15 plusieurs fois à l'éther de pétrole sur verre fritté, puis à l'eau.

Le mélange de solvants donnant la recristallisation la plus satisfaisante s'est révélé être un mélange acétone-eau. La solution acétonique, obtenue à chaud, est filtrée puis additionnée d'un peu d'eau distillée.

L'opération est répétée deux ou trois fois.

20 Formule brute : $C_{12}H_{10}ClN_3O$

Masse molaire : 247,69 g

Point de fusion : 209°C

Insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther, l'alcool éthylique et l'acétone.

25 Exemple 8 : N-pyrid-2-yl N'-(dichloro-3',4') phényl urée

N° de code : LP 2204

On dissout 9,4 g (0,1 M) d'amino-2 pyridine et 18,80 g (0,1 M) d'isocyante de (dichloro-3',4') phényle dans 50 ml de toluène et on chauffe à reflux en entretenant une douce ébullition.

30 La solution est ensuite évaporée sous vide et le résidu est lavé plusieurs fois à l'éther de pétrole sur verre fritté, puis à l'eau distillée.

Les cristallisations se font dans le diméthyl formamide. La première dissolution est suivie d'une filtration. L'addition d'eau distillée aide à la cristallisation.

35 Formule brute : $C_{12}H_9Cl_2N_3O$

Masse molaire : 282. g

Point de fusion : 222°C

Insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'acétone et facilement soluble dans le diméthyl formamide.

40 Exemple 9 : N-pyrid-2-yl N'-(nitro-4') phényl urée

N° de code : LP 2202

On dissout 4,7 g (0,05 M) d'amino-2 pyridine et 8,2 g (0,05 M) d'isocyanate de nitro-4 phényle et on chauffe à reflux pendant 72 heures en entretenant une douce ébullition.

5 La solution est ensuite évaporée sous vide et le résidu obtenu est lavé plusieurs fois à l'éther de pétrole sur verre fritté, puis à l'eau.

Le solvant de recristallisation utilisé est le diméthyl formamide. Après filtration de la solution, on ajoute un peu d'eau distillée pour favoriser la cristallisation.

10 Formule brute : $C_{12}H_{10}N_4O_3$

Masse molaire : 258 g

Point de fusion : 263°C

Insoluble dans l'eau, facilement soluble à chaud dans l'acétone et l'alcool éthylique (moins facilement à froid), et facilement soluble à froid dans

15 le diméthyl formamide.

Exemple 10 : N-pyrid-2-yl N'-α-naphtyl urée

N° de code : LP 2205

On dissout 9,4 g (0,1 M) d'amino-2 pyridine et 16,92 g (0,1 M) d'isocyanate d'α-naphtyle dans 60 ml de toluène et on chauffe à reflux pendant une

20 heure environ.

La solution est ensuite évaporée sous vide et le résidu est lavé plusieurs fois à l'éther de pétrole sur verre fritté, puis à l'eau.

On recristallise successivement le produit dans l'alcool éthylique, puis dans le diméthyl formamide. La première dissolution est suivie d'une filtration.

25 La cristallisation est aidée par l'addition d'eau distillée.

Formule brute : $C_{16}H_{13}N_3O$

Masse molaire : 263 g

Point de fusion : 210°C

30 Insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool éthylique et l'acétone et très soluble dans le diméthyl formamide.

Les composés de formule (I) ont été testés sur l'animal de laboratoire et ont montré qu'ils possédaient, en particulier, des propriétés anti-inflammatoires et antalgiques, qu'ils étaient dépourvus d'effets ulcérogènes et que leur toxicité était faible.

35 I - Propriétés anti-inflammatoires

Ces propriétés ont été mises en évidence en étudiant, d'une part, l'antagonisme des composés de formule (I) vis-à-vis de deux agents phlogogènes, à savoir la carragénine et le kaolin et, d'autre part, d'un agent rubéfiant, le nicotinate de thurfyl.

40 1. - Antagonisme vis-à-vis de la carragénine et du kaolin

On sait qu'injectés par voie intra-plantaire chez le rat, la carragénine et le kaolin provoquent l'apparition d'un oedème. On a recherché dans quelle mesure les composés selon l'invention s'opposaient à la formation de cet oedème.

5 Pour ce faire, on a administré, par voie orale, à des rats mâles pesant de 120 à 140 g et répartis au hasard en lots de huit animaux, les composés de formule (I) en suspension dans de l'eau gommeuse, à raison de 1 ml par 100 g de poids corporel.

10 Les agents phlogogènes ont été injectés 45 mn plus tard, par voie intra-plantaire, à raison de 0,1 ml par rat, soit d'une solution dosée à 1% de carragénine, soit d'une suspension dosée à 10% de kaolin dans du soluté physiologique.

15 Le volume des pattes a été mesuré par pléthysmographie :
 - 90 et 180 mn après l'injection de la solution de carragénine, et
 - 3 et 6 heures après l'injection de la suspension de kaolin.

20 Les doses actives 50 (DA 50) ont été déterminées par la méthode graphique.

Il apparaît que la DA 50 est comprise entre 110 et 180 mg/kg/PO suivant les produits s'agissant de l'antagonisme à la carragénine et qu'elle est légèrement supérieure s'agissant de l'antagonisme au kaolin.

25 A titre d'exemples, les résultats obtenus avec deux des composés de formule (I) sont exposés dans le tableau suivant.

TABLEAU

25 Numéro de code du composé testé	DA 50 (voie orale)	
	carragénine	kaolin
LP 2100	130 mg/kg	150 mg/kg
30 LP 2001	110 mg/kg	120 mg/kg

2. - Antagonisme vis-à-vis du nicotinate de thurfyl

On sait que le nicotinate de thurfyl, appliqué sur la peau, provoque une réaction inflammatoire. On a recherché dans quelle mesure les composés selon l'invention s'opposaient à cette réaction.

35 Pour ce faire, on a utilisé des cobayes albinos dont on a épilé le dos à la cire pour anesthésie légère à l'éther 48 heures avant l'essai et que l'on a réparti au hasard en lots de six animaux.

Les composés de formule (I) ont été administrés par voie orale 30 mn avant l'application sur la peau, pendant 30 secondes, de 6 disques de papier filtre imbibés d'une solution de nicotinate de thurfyl.

L'intensité de la réaction inflammatoire est notée 15 mn, puis 30 mn, après l'application de l'agent irritant.

On a déterminé qu'à la dose de 45 mg/kg/PO le composé LP 2100 prévient toute réaction cutanée chez 50% des animaux.

5

II - Propriétés antalgiques

Ces propriétés sont mise en évidence en utilisant le test à la phénylbenzoquinone, composé qui, injecté par voie intra-péritonéale, provoque des étirements douloureux chez la souris.

On a opéré sur des lots de souris comprenant huit animaux chacun.

10

Les composés de formule (I) ont été administrés, préventivement, 30 mn avant l'injection intra-péritonéale de 0,20 ml d'une solution hydro-alcoolique de phénylbenzoquinone et l'on compte le nombre d'étirements douloureux intervenus entre la 5ème et la 10ème minute qui suit l'administration de l'agent algogène.

15

Les résultats ont été exprimés selon la notation graduée d'HENDERSHOT et FORSAITH.

Dans l'ensemble, les composés de formule (I) manifestent une action antalgique modérée.

A titre d'exemple, la DA 50 du composé LP 2100 est de 150 mg/kg/PO.

20

III - Action ulcérogène

On a recherché si l'administration des composés de formule (I) entraînait une irritation de la muqueuse gastrique.

25

Pour ce faire, les composés de formule (I) ont été administrés par voie orale, deux fois par jour, pendant quatre jours, à des rats répartis en lots de huit animaux. Pendant toute la durée de l'expérience, les animaux reçoivent une nourriture strictement hydrocarbonée (pain grillé et sucre) et de l'eau à volonté.

Le cinquième jour, les animaux sont sacrifiés et les estomacs prélevés sont soumis à un examen macroscopique attentif.

30

On opère comparativement avec la phénylbutazone.

L'état des estomacs est apprécié selon la notation suivante.

0 aspect normal.

1 légères érosions.

2 érosions et 1 ou 2 ulcères de petits diamètres.

35

3 nombreux ulcères de petits diamètres ou 1 ou 2 ulcères de grands diamètres.

4 nombreux ulcères de grands diamètres.

5 ulcères perforés.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau suivant :

5	Animaux	produits administrés	dose administrée	moyenne des indices obtenus pour chaque estomac
5	témoins	néant	néant	0,7
10	soumis au test	phénylbutazone	25 mg/kg	0,8
			100 mg/kg	4
15		LP 2100	25 mg/kg	0,8
			100 mg/kg	0,7
			200 mg/kg	1

Il apparaît donc que les composés de formule (I) sont dépourvus d'effets ulcérogènes.

IV - Toxicité

20 La toxicité des composés de formule (I) a été déterminée chez la souris et le rat, par voie orale, le pourcentage de mortalité étant déterminé 72 heures après l'administration.

On a ainsi constaté que la toxicité desdits composés est faible et qu'elle ne saurait constituer un obstacle à l'utilisation de ces derniers en thérapeutique.

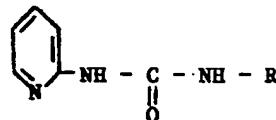
25 A titre d'exemple, la DL 50 du composé LP 2100, calculée par la méthode de KARBER et BERHENS, est de 2 000 mg/kg/PO chez le rat et de 1 800 mg/kg/PO chez la souris.

30 En définitive, les composés de formule (I) pourront être utilisés en thérapeutique, en particulier dans le traitement des oedèmes et des douleurs inflammatoires ou autres.

REVENDICATIONS

1.- A titre de médicaments plus particulièrement utilisables comme anti-inflammatoires et antalgiques, les dérivés de formule :

5



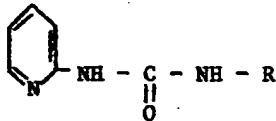
(I)

dans laquelle R représente :

- un groupe alkyle comprenant de 1 à 5 atomes de carbone ;
- un groupe cycloalkyle comprenant 5 ou 6 atomes de carbone ;
- 10 - un noyau phényle non substitué ou substitué par au moins un des radicaux suivants : halogène, nitro ; ou
- un noyau naphtyle.

2.- A titre de produits industriels nouveaux, les dérivés de formule :

15



(I)

dans laquelle R représente :

- soit un groupe cycloalkyle comprenant 5 ou 6 atomes de carbone ;
- 20 - soit un noyau phényle substitué par au moins un atome d'halogène.

3.- A titre de produit industriel nouveau, le dérivé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le radical R est un noyau cyclohexyle.

4.- A titre de produits industriels nouveaux, les dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que le radical R est un noyau chloro-3 phényle, 25 chloro-4 phényle ou dichloro-3,4 phényle.

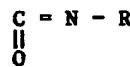
5.- Procédé de préparation des dérivés selon la revendication 1, qui consiste à faire réagir sur l'amino-2 pyridine de formule :

30



(II)

un isocyanate de formule :



35

dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I).

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.